



52

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2 212 392

Aktenzeichen: P 22 12 392.8

Anmeldetag: 15. März 1972

Offenlegungstag: 20. September 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Mikrokristallines Collagen enthaltende pharmazeutische Substanz für lokale Anwendung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Avicon, Inc., Fort Worth, Tex. (V.St.A.)

Vertreter gem. § 16 PatG. Amthor, R., Dipl.-Ing.; Wolf, G., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte;  
6000 Frankfurt

72

Als Erfinder benannt: Leaders jun., Floyd E., Fort Worth, Tex. (V.St.A.)

PATENTANWÄLTE  
DIPL.-ING. AMTHOR  
DIPL.-ING. WOLF

D-6 FRANKFURT A. M., 14.3.1972  
TELEFON (0611) 59 03 08 Wa/Ti  
MITTELWEG 18  
POSTKLEINWAGEN 180 144  
P. O. BOX

11 530

Avicon, Inc., 6201 South Freeway, Fort Worth, Texas, USA

Mikrokristallines Collagen enthaltende pharmazeutische Substanz für  
lokale Anwendung.

Die Erfindung betrifft eine wässrige pharmazeutische Substanz, die ein pharmakologisch aktives ophthalmisches Mittel enthält, wobei die Substanz zur lokalen Anwendung am Auge geeignet ist und eine verbesserte pharmakologische Aktivität hat.

Erfindungsgemäß ist festgestellt worden, daß mikrokristallines Collagen bei Einbau in eine wässrige pharmazeutische Substanz für lokale Anwendung, beispielsweise eine pharmazeutische Substanz mit einem pharmakologisch aktiven ophthalmischen Mittel für die lokale Anwendung am Auge, solchen Substanzen eine verbesserte pharmakologische Aktivität verleiht. Demgemäß sieht die Erfindung eine wässrige pharmazeutische Substanz vor, die ein pharmakologisch aktives ophthalmisches Mittel enthält, in dem sich mikrokristallines Collagen befindet, und zwar in der Form einer wässrigen Dispersion.

Das mikrokristalline Collagen wird in einer effektiven Menge aufge-

nommen, gewöhnlich in einer kleinen Menge, bezogen auf das Gewicht der Substanz, beispielsweise in einer Menge im Bereich von 0,1 bis 0,2 Gew.-% bis zu 5,0 Gew.-% mit Schwankungen nach beiden Seiten hin.

Mikrokristallines Collagen ist ein Collagen, das unter dem Warennamen AVITENE kommerziell erhältlich ist, wie es von der Firma FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA, hergestellt wird.

Die Herstellung und die Eigenschaften mikrokristallinen Collagens sind aus den US-Patentschriften 3 393 080, 3 443 261 und 3 471 598 bekannt. Bei dem mikrokristallines Collagen handelt es sich um eine neue Form von Collagen in einem physikalischen Zustand zwischen dem geschwollener Collagenfäserchen und Tropocollageneinheiten. Es ist wasserunlöslich, liegt in Partikelform vor und ist kolloidal, ist im wesentlichen frei von molekularem Tropocollagen und wasserlöslichen Zersetzungsprodukten. Die Mikrokristalle bzw. Partikel bestehen aus Bündeln aggregierter Tropocollageneinheiten, und sie variieren in der Länge von der einer einzelnen Tropocollageneinheit (etwa 25 bis 50 Å) bis unter 1 Mikron, und sie haben Durchmesser von etwa 25 Å bis zu einigen Hundert Angström. Zweckmäßigerweise wird im Rahmen der Erfindung diese körperliche Form von Collagen mindestens etwa 1 Gew.-% submikrongroße kolloidale Collagenpartikel enthalten. Diese Form von Collagen, die tatsächlich ein wasserunlösliches ionisierbares Salz von Collagen ist, ist einzigartig in ihren Charakteristiken hinsichtlich der Bildung eines wässrigen soliquoiden bzw. nicht-elastischen Gels in Konzentrationen von 0,5% dispergiertem Salz, wobei das Gel einen pH-Wert von

etwa  $3,2 \pm 0,5$  hat und eine im wesentlichen stabile Viskosität mindestens etwa 100 Stunden lang bei  $5^{\circ}\text{C}$  bei Lagerung in einem geschlossenen Behälter aufweist. Das steht im scharfen Gegensatz zu den wässrigen elastischen bzw. emulsoiden Gelen, die durch Tropocollagen und abgebaute Formen von Collagen gebildet werden, beispielsweise Gelatin, die dick werden oder erhebliche Zunahmen in der Viskosität beim Stehen zeigen, um gummiartige Mischungen entstehen zu lassen.

Wie aus den genannten Patentschriften bekannt, wird diese neue Form von Collagen aus undenaturierten Collagen durch die Behandlung undenaturierten Collagens mit verdünnten Säurelösungen hergestellt, die einen pH-Wert von etwa 1,6 bis 2,6 haben. Das behandelte Collagen wird im wesentlichen mechanisch in einer wässrigen Flüssigkeit disintegriert, bis mindestens etwa 1%, vorzugsweise 25% bis 85% oder mehr, auf eine submikrongroße kolloidale Größe reduziert worden ist. Collagenfäserchen zeigen eine morphologisch sich wiederholende Bandstruktur, die bei der Herstellung dieser neuen körperlichen Form von Collagen zerstört wird, und die einzelnen bzw. mikrokristallinen Partikel sind Fragmente der Bänder, nämlich aggregierte Tropocollageneinheiten.

Die Wirkung der Säure ist eine dreifache. Einmal dient die Säure dazu, ein begrenztes Schwellen der Fäserchen zu bewirken. Zweitens erfolgt eine begrenzte Hydrolyse selektiver Peptidbindungen innerhalb der nicht-kristallinen bzw. amorphen Bereiche der Collagenfäserchen, so daß eine anschließende mechanische Disintegration eine mühelose Fragmentierung der geschwächten morphologischen Bänder in mikrokristalline Partikel

ermöglicht, die Übersetzungen anzuführen sowohl von Tropocollagen und Collagenfraktionen haben. Das letztere reagiert ein Teil der Säure mit freien primären Aminogruppen des Collagens, um das entstehen zu lassen, was man als Collagensalz bezeichnen könnte, das im Gegensatz von diesem ionisiert wird.

Säuren, die sich für die Herstellung des mikrokristallinen Collagens eignen, das im Rahmen der Erfindung verwendet wird, umfassen sowohl anorganische als auch ionisierbare organische Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxaloessigsäure und Zitronensäure. Phosphorsäure, Essigsäure und Zitronensäure wird der Vorzug gegeben. Anstelle von Säure können auch Säuresalze zufriedenstellend verwendet werden. Beispielsweise können Dihydrogennatrium oder Ammoniumphosphate an die Stelle von Phosphorsäure und Ammonium- oder Natriumhydrogensulfate an die Stelle von Schwefelsäure treten.

In der Herstellung von Collagen, das im Rahmen der Erfindung verwendet wird, wird als bevorzugtes Ausgangsmaterial für Collagen gereinigte Haut von Rind verwendet. Ein mikrokristallines Collagen, das sich für die Zwecke der Erfindung als effektiv erwiesen hat, besteht aus einem wasserunlöslichen ionisierbaren partiellen Salz von Collagen mit einem gebundenen ionisierbaren Säuregehalt von etwa 50% bis etwa 90% des theoretischen stöchiometrischen gebundenen Säuregehaltes, das im wesentlichen frei von Tropocollagen und abgebauten Derivaten davon ist und weiter dadurch gekennzeichnet ist, daß bei der kolloidalen Dispersion in

Wasser zur Bildung eines 0,5-Gew.-%-Gels, wobei mindestens 10 Gew.-% des partiellen Salzes eine Partikelgröße von unter 1 Mikron hat, das Gel einen pH-Wert von etwa  $3,2 \pm 0,5$  hat und eine im wesentlichen konstante Viskosität nach etwa einer Stunde mindestens etwa 100 Stunden lang hat, wenn eine Lagerung in einem geschlossenen Behälter bei  $5^{\circ}\text{C}$  unter Kühlung erfolgt. solches Material wird dadurch hergestellt, daß durch einen Körper aus undenaturiertem faserförmigem natürlichem Collagen hindurch eine wässrige Lösung aus einer ionisierbaren Säure verteilt wird, die einen pH-Wert zwischen etwa 1,6 und etwa 2,6 hat, bezogen auf eine 1%ige Feststoffkonzentration, woraufhin man die Säure mit den zur Verfügung stehenden Aminogruppen des Collagens reagieren läßt, um ein wasserunlösliches ionisierbares partielles Salz von Collagen zu bilden, das zwischen etwa 50% bis etwa 90% des theoretischen stöchiometrischen gebundenen Säuregehalts enthält, während die Temperatur unter  $30^{\circ}\text{C}$  gehalten wird und das partielle Salz im wesentlichen frei von Tropocollagen und abgebauten Derivaten davon gewonnen wird.

Die wässrigen pharmazeutischen Substanzen, die das mikrokristalline Collagen in der Form einer wässrigen Dispersion gemäß der Erfindung bilden, können eines oder mehrere einer Anzahl pharmakologisch aktiver ophthalmischer Mittel enthalten. Beispielsweise können die folgenden pharmakologisch aktiven Substanzen gut in wässrige pharmazeutische Substanzen eingebaut werden, die mikrokristallines Collagen gemäß der Erfindung enthalten.

Chloramphenicol

Stropin

Carbomycin

Homatropin

309838/1112

Erythromycin	Acopolamin
Neomycin	Tropicamid
Aureomycin	Oxyphenonium
Terramycin	Acetylcholin
Bacitracin	Carbachol
Penicillin	Pilocarpin
Ampicillin	Eserin
Tetracain	Isofluorphenat
Proparacain	Echothiophat
Benoxinat	Demercarium
Kokain	Dihydroergocornin
Trocain	Tolazolin
Licocain	Tetraäthylammoniumchlorid
Epinephrin	Hexamethonium
Isoniazid	Norepinephrin
Nitrofurant	Physostigmin
Sulfonamide wie	Cortison
Sulfanilamid	Hydrocortison
Sulfapyridin	Prednisilon
Sulfadiazin	Dexamethason
Sulfathiazol	Triamicinolon
Sulfacetamid	Methylprednisilon
Phenylephrin	Methiolat
Ephedrin	Argyrol
Enzianwurzel violett	Phenylmercurinitrat
Acriflavin	Chlorazen
Silbernitrat	Mercurochrom
quaternäre Ammoniumgermanide	Jod

Eine vollständigere Liste bzw. Bezeichnung pharmazeutischer Mittel, die sich zur Aufnahme in wässrigen pharmazeutischen Substanzen eignen, welche mikrokristallines Collagen in der Form eines wässrigen Gels gemäß der Erfindung enthalten, findet sich in "OCULAR PHARMACOLOGY" von William H. Havener, Verlag C. V. Mosby Co., St. Louis, Mo., USA (1966).

Es folgt eine Liste pharmazeutischer Substanzen, die gemäß der Erfindung hergestellt sind oder die Lehre der Erfindung beeinhalteten.

Rezeptur Nr.

1. Carbachol	0,003 - 1,0%
HCl 0,01 M qs pH 3,5	
Mikrokristallines Collagen	0,5%
Gereinigtes (entionisiertes oder destilliertes) Wasser	qs
2. Carbachol	0,003-1,0%
HCl 0,01 M qs pH 3,5	
Benzalkoniumchlorid	0,005%
Mikrokristallines Collagen	0,5%
Gereinigtes Wasser	qs
3. Pilocarpinhydrochlorid	0,32% bis 0,01%
Mikrokristallines Collagen	0,5%
Gereinigtes Wasser	qs

Die Konzentration an mikrokristallinem Collagen kann variiert werden, beispielsweise von etwa 0,1 bis etwa 5,0 Gew.-%.



- |     |   |                         |
|-----|---|-------------------------|
| 4.  | Epinphrinbitartrat                      | 0,05% bis zu etwa 1,0%  |
|     | HCl 0,1 N qs pH 3,8, falls erforderlich |                         |
|     | Mikrokristallines Collagen              | 0,5%*                   |
|     | Gereinigtes Wasser                      | qs                      |
| 5.  | Dexamethason                            | 0,001% bis zu etwa 0,1% |
|     | Mikrokristallines Collagen              | 0,5%*                   |
|     | Gereinigtes Wasser                      | qs                      |
| 6.  | Dexamethasonacetat                      | 0,001% bis zu ca. 0,1%  |
|     | Mikrokristallines Collagen              | 0,5%                    |
|     | Gereinigtes Wasser                      | qs                      |
| 7.  | Phenylbutazon                           | 0,125% bis zu ca. 1,0%  |
|     | Mikrokristallines Collagen              | 0,5%*                   |
|     | Gereinigtes Wasser                      | qs                      |
| 8.  | Carbachol                               | 0,75% - 3,0%            |
|     | Denzalkoniumchlorid                     | 0,005%                  |
|     | Borsäure                                | (eingest. auf pH 3,8)   |
|     | Natriumchlorid                          | 0,20%                   |
|     | Mikrokristallines Collagen              | 0,5%*                   |
|     | Gereinigtes Wasser                      | qs                      |
| 9.  | Pilocarpinhydrochlorid                  | 0,25% - 10%             |
|     | Benzalkoniumchlorid                     | 0,004%                  |
|     | Phenylquecksilbernitrat                 | 0,00133%                |
|     | Borsäure                                | (eingest. auf pH 3,8)   |
|     | Mikrokristallines Collagen              | 0,5%*                   |
|     | Gereinigtes Wasser                      | qs                      |
| 10. | Sulfacetamid                            | 15%                     |
|     | Chlorobutanol                           | 0,15%                   |

Natriumthiosulfat	0,3%
HCl (1N) eingest. auf pH 3,8	
Mikrokristallines Collagen	0,5%*
Gereinigtes Wasser	qs
11. Sulfacetamid	10,0%
Prednisolon	0,25%
Chlorobutanol	0,15%
Natriumthiosulfat	0,1%
Zitratpuffer	
HCl (1N) eingest. auf pH 3,9	
Mikrokristallines Collagen	0,5%*
Gereinigtes Wasser	qs
12. Hydrocortison	0,5%
Phenylephrinhydrochlorid	0,12%
Benzalkoniumchlorid	0,004%
Phenylmercurisilbernitrat	0,00133%
Natriumbisulfit	0,1%
Borsäure	1,50%
Polysorbat (Tween) 80	0,4%
Mikrokristallines Collagen	0,5%*
Gereinigtes Wasser	qs
13. Phenylephrinhydrochlorid	0,12%
Chlorobutanol	0,15%
Zitratpuffer (eingest. auf pH 3,8)	
Mikrokristallines Collagen	0,5%*
Gereinigtes Wasser	qs
14. Hydrocortison	0,5%, 2,5%

Benzalkoniumchlorid	0,004%
Phenylquecksilbernitrat	0,00133%
Borsäure	1,5%
Netzmittel z.B. Polysorbat (Tween) 80	0,4%
Mikrokristallines Collagen	0,5%*
Gereinigtes Wasser	qs
15. Benzalkoniumchlorid	0,002%
Chlorbutanol	0,15%
Mikrokristallines Collagen	0,5%*
Gereinigtes Wasser	qs
16. Tropicamid	0,5%, 1,0%
Phenylquecksilbernitrat	0,002%
Natriumnitrat	1,18%
Salpetersäure (titrieren auf Einstel. pH 3,8)	
Mikrokristallines Collagen	0,5%*
Gereinigtes Wasser	qs
17. Zinksulfat	0,25%
Benzalkoniumchlorid	0,01%
Zitratpuffer (eingestellter pH auf 3,8)	
Mikrokristallines Collagen	0,5%*
Gereinigtes Wasser	qs
18. Polymixin-B-Sulfat	16,250 Einheiten/ml
Neomycinsulfat	3,5 mg Base/ml
Phenylephrinchlorid /hydro	0,12%
Borsäure (qs eingest. auf pH 3,8)	
Natriumchlorid	0,2%
Mikrokristallines Collagen	0,5%*

Gereinigtes Wasser	qs
19. Polymixin-B-Sulfat	16.250 Einheiten/ml
Hydrocortisonacetat	0,5%, 1,5%
Benzalkoniumchlorid	0,004%
Neomycinsulfat	3,5 mg Base/ml
Zitratpuffer oder Acetatpuffer (ph eingest. auf 3,8)	
Natriumchlorid	0,2%
Mikrokristallines Collagen	0,5%*
Gereinigtes Wasser	qs
20. Atropinsulfat	1,0%
Prednisolon	0,25%
Chlorbutanol	0,15%
Borsäure (qs eingestellter pH-Wert auf 3,8)	
Mikrokristallines Collagen	0,5%*
Gereinigtes Wasser	qs
21. Dexamethason	0,1%
Benzalkoniumchlorid	0,004%
Phenylquecksilbernitrat	0,00133%
Natriumchlorid	0,5%
Netzmittel z.B. Elysorbat (Tween) 80	0,05%
Zitrat- oder Acetatpuffer (pH eingest. auf 3,8)	
Mikrokristallines Collagen	0,5%*
Gereinigtes Wasser	qs
22. Triameinolonacetamid	0,1%
Benzalkoniumchlorid	0,004%
Phenylquecksilbernitrat	0,00133%
Minderöl	1%

Isopropylmyristat	2%
1-Hexadecanol	0%
Lanolin	1%
Natriumdodecylsulfat	1%
Orbitolhydrat	2%
Glycerin	5%
Ethanolamin	1%
Laurinsäure	5%
Mikrokristallin-Collagengel 1,33% Teststoffe qs (kann variiert werden)	
23. Triamcinolonacetonid	0,1%
Benzalkoniumchlorid	0,004%
Phenylquecksilbernitrat	0,00133%
Ethoxylan 100	1,0%
Propylenglykol	3,5%
Netzmittel z.B. Tween 80	2,5%
Mikrokristallin-Collagengelieststoffe	qs
24. Triamcinolonacetonid	0,1%
Benzalkoniumchlorid	0,004%
Phenylquecksilbernitrat	0,00133%
Isopropanol	50%
Mikrokristallines Collagen	1,0%
Gereinigtes Wasser	qs

Es wurden Versuche durchgeführt, um die Verbesserung der pharmakologischen Aktivität in Substanzen zu demonstrieren, die mikrokristallines Collagen enthalten, und zwar gegenüber anderen ähnlichen Sub-

stanzen ohne mikrokristallinen Collagen, die jedoch andere Reaktionsmittel wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) enthalten, wie sie normalerweise in pharmazeutischen Substanzen verwendet werden, insbesondere in pharmazeutischen Substanzen, die ein pharmakologisch aktives ophthalmisches Mittel enthalten und für die örtliche Anwendung am Auge verwendet werden können. Beispielsweise zeigen die folgenden Rezepturen, die aus einer wässrigen Dispersion von mikrokristallinen Collagen hergestellt wird und verschiedene pharmakologisch aktive Mittel enthalten, eine verbesserte biologische Aktivität:

Rezeptur A

Carbachol	0,1%
HCl 0,01 M qs pH 3,5	
Mikrokristallines Collagen	0,5%
Gereinigtes Wasser	qs

Rezeptur B

Carbachol	0,1%
HCl 0,01 M qs pH 3,5	
Benzalkoniumchlorid	0,005%
Mikrokristallines Collagen	0,5%
Gereinigtes Wasser	qs

Das Vorhandensein von mikrokristallinem Collagen in der Form einer wässrigen Dispersion in solchen Rezepturen verbesserte die Arzneiwirkung und/oder verlängert die Dauer der Arzneiwirkung, und deshalb ist mikrokristallines Collagen ein nützlicher Bestandteil des Vehikels bzw. Trägers für das pharmakologisch aktive Mittel.

Obgleich in der Beschreibung der Erfindung die Betonung auf flüssigwässrige pharmazeutische Substanzen gelegt worden ist, die mikrokristallines Collagen enthalten, können die Substanzen, die gemäß der Erfindung hergestellt sind, auch in der Form von Salben oder halbfesten oder gelartigen Substanzen oder von festen gelartigen Substanzen vorgesehen sein.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die erfindungsgemäße Lehre und die daraus zu erzielenden Vorteile.

Beispiel Nr. 1

Rezeptur Nr. 1 und 2 - Carbachol 0,1%

Versuchstier: Albinokaninchen

Beobachteter biologischer Endpunkt: Pupillengröße gegen die Zeit

n = 6; örtlich dosiert mit Spritze

Behandlung	Mittlere Pupillengröße bei Kaninchen									
		Minuten					Stunden			
Rezeptur		0	10	20	30	1,5	2,5	3,5	4,5	5,5
Carbachol in Sole mit B.C. 1:20.000	0,1	4,2	3,1	2,9	2,8	2,8	3,0	3,5	3,4	3,7
Carbachol in HPMC 1,0% mit C.C. 1:20.000	0,1	4,2	3,2	2,9	2,8	3,1	3,4	3,7	3,8	4,1
Carbachol in mikrokristal- linem Collagen (Rezeptur Nr. 1)	0,1	4,3	2,1	1,8*	1,9*	2,51*	2,85	2,8	3,1	3,4
Carbachol in mikrokristal- linem Collagen (Rezeptur Nr. 2)	0,1	4,2	2,1	1,7*	1,7*	1,8*	2,0	2,8	2,9	3,2

\* verbesserter pharmakologischer Effekt; B.C. = Benzalkoniumchlorid

Rezeptur Nr. 3: Pilocarpinhydrochlorid

Versuchstier: Albinokaninchen

Beobachteter biologischer Endpunkt: Pupillengröße (Beginn und Dauer)

n = 6 örtlich dosiert mit Spritze

Behandlung	Mittlere Fläche unter Ansprechkurve (cm <sup>2</sup> )			
Rezeptur	Arzneikonzentration			
	0,32	0,1	0,032	0,01
Pilocarpinhydrochlorid in Sole	73,7	73,1	57,0	19,2
Pilocarpinhydrochlorid in HPMC				
1,0%	75,5	71,3	63,8	20,1
Carbachol in mikrokristallinen Collagen (Rezeptur Nr. 3)	101,0*	74,3	47,6	21,0

\* verbesserter pharmakologischer Effekt.

Rezeptur Nr. 4: Epinphrinbitartrat

Formalin-induziertes Okular-Hypertensionsmodell

(siehe Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 151, 637-641, 1969)

Versuchstier: Albinokaninchen

Beobachteter biologischer Endpunkt: Intraokularer Druck

n = 4, örtlich dosiert mit Spritze

Behandlung	Intraokularer Druck mm Hg				
	Arzneikonzentration				
	2%	1%	0,5%	0,25%	0,125%
Epinphrinbitartrat in Sole	16,5	20,4	24,6	-	-
Epinphrinbitartrat in mikrokrist. Collagen (Rezeptur Nr. 4)	18,0	16,0	17,2	20,0	24,0



\* verbesserter pharmakologischer Effekt

Das errechnete Potenzverhältnis zeigt, daß die Rezeptur Nr. 4 um das 5,13-fache so potent wie die Arznei in Sole ist.

Wasserlast-induziertes Okulathypertensionsmodell

Versuchstier: Albinokaninchen

Beobachteter biologischer Endpunkt: Intraokularer Druck

n = 4 örtlich dosiert mit Spritze

Behandlung	Intraokularer Druck mm Hg				
	Arzneikonzentration				
	2%	1%	0,5%	0,25%	0,125%
Epiphrinbitartrat in Sole 20,0	22,5	23,4	-	-	-
Epiphrinbitartrat in mikrokristallinem Collagen (Rezeptur Nr. 4)	-	-	17,9*	18,9*	22,7*

\* verbesserter pharmakologischer Effekt

Das errechnete Potenzverhältnis zeigt, daß die Testrezeptur Nr. 4 um das 4,16-fache so potent wie die Arznei in Sole ist.

Rezeptur Nr. 5: Dexamethasonalkohol

Rezeptur Nr. 6: Dexamethasonacetat

Immuno-uveitis-Test für Anti-Entzündungsmittel  
(Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. April 1970)

Versuchstier: Albinokaninchen

Beobachteter biologischer Endpunkt: Okulare Entzündung (als Kontrolle)

n = 6 oder 12, örtlich dosiert mit Spritze

Behandlung	Okulare Entzündung (Kontrolle)			
	Arzneikonzentration			
Rezeptur	0,1%	0,032%	0,01%	0,0032%
Dex.-Alkohol in HPMC 0,5%	51,9	66,0	83,3	-
Dex.-Alkohol in mikrokristallinem ACollagen (Rezeptur Nr. 5)	59,5	70,3	56,8*	86,6*
Dex.-Acetat in HPMC 0,5%	60,0	52,5	76,1	82,7
Dex.-Acetat in mikrokristallinem Collagen (Rezeptur Nr. 6)	67,6	59,5	75,6	83,9

\* verbesserter pharmakologischer Effekt

Crotonöl-induziertes Ohredemaprobe: Eine örtliche dermatologische entzündungshemmende Probe (Endocrinologie 77: 625-634, 1965)

Versuchstier: Albinokanarien

Beobachteter biologischer Endpunkt: Edema am Ohr (1% der Kontrolle) n = 6 Arznei örtlich angewendet

Behandlung	% Abnahme gegenüber Kontrolle in Ohredema		
	Arzneikonzentration in mg		
	0,1 mg	0,01 mg	0,001 mg
Dex.-Alkohol in Salbengrund Nr. 4	44,8%	25,0%	10,0%
Dex.-Alkohol in mikrokrist. Collagen (Rezeptur Nr. 5)	46,6%	34,6%*	21,0%*
Dex.-Acetat in Salbengrund Nr. 4	41,2%	28,0%	14,2%
Dex.-Acetat in mikrokristallinem Collagen (Rezeptur Nr. 6)	55,5%	28,0%*	22,1%*

\* verbesserter pharmakologischer Effekt

Grund Nr. 4 = eine verbesserte Qualität des White Petrolatum, U.S.P. (Pennsylvania Refining Co., Butler, Pa. USA)

Dex.-Acetat - das errechnete Potenzverhältnis zeigt, daß die Testrezeptur (Nr. 6) um das 4,7-fache so potent wie die Arznei in Salbengrund Nr. 4 ist.

Patentansprüche

1. Wässrige pharmazeutische Substanz für die lokale Anwendung am Auge mit einer verbesserten pharmakologischen Aktivität bei örtlicher Anwendung am Auge, bestehend aus einem pharmakologisch aktiven ophthalmischen Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß sie im wesentlichen aus dem ophthalmischen Mittel und 0,1 bis 5,0 Gew.-% mikrokristallinen Collagens besteht, bezogen auf die Substanz.

2. Substanz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmakologisch aktive ophthalmische Mittel aus der Gruppe stammt, zu der Carbachol, ein Pilocarpinsalz, ein Epinphrinsalz, Dexamethason, Phenylbutazon, Sulfacetamid, Hydrocortison, Chlorbutanol, Predisolonacetat, Phenylephrinhydrochlorid, Tropicamid, Zinksulfat, Polymixin-B-sulfat, Neomycinsulfat, Propionsulfat, Triamcinolonacetonid und Gemische daraus gehören.